

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 81110421.5

⑤① Int. Cl.³: **A 61 L 15/03**
A 61 K 35/16

⑳ Anmeldetag: 14.12.81

③① Priorität: 16.02.81 DE 3105624

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.09.82 Patentblatt 82/36

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: Hormon-Chemie München GmbH
Freisinger Landstrasse 74
D-8000 München 45(DE)

⑦② Erfinder: Zimmermann, Eberhard, Prof. Dr.
Am Braaken 16
D-4400 Münster(DE)

⑦③ Erfinder: Schiele, Ulrich, Dr.
Schwedenstrasse 68
D-8000 München(DE)

⑦④ Vertreter: Kunz, Ekkehard et al,
Chemie Linz AG Patentabteilung St. Peter-Strasse 25
A-4020 Linz(AT)

⑤④ Material zum Abdichten und Heilen von Wunden und Verfahren zu dessen Herstellung.

⑤⑦ Material zum Abdichten und Heilen von Wunden, bestehend aus einem Kollagenträger, der einseitig oder allseitig mit einer Mischung aus einer Fibrinogenkomponente, enthaltend Fibrinogen und/oder den Faktor XIII enthaltendes Fibrinogen und einer Thrombinkomponente, enthaltend Thrombin und/oder in Gegenwart von Körperflüssigkeit thrombinfreisetzende Substanzen sowie üblichen Zusätzen, wie Calciumionen, Proteaseinhibitoren, Heparinantagonisten, die Einsproßung und das Wachstum von Fibroblasten fördernde Substanzen, wie Fibronectin, sowie Antibiotika und/oder Bakterizide, beschichtet ist. Zur Herstellung des Materials werden Fibrinogenkomponente und Thrombinkomponente in einem in überwiegendem Maße organischen Lösungsmittel suspendiert, auf den Kollagenträger aufgetragen und das Lösungsmittel verdampft. Es ist auch möglich, den Kollagenträger mit dem organischen Lösungsmittel oder mit einer sehr geringen Menge an Wasser zu befeuchten und die Gerinnungsfaktoren sowie die Zusätze in fester Form aufzutragen.

EP 0 059 265 A1

Material zum Abdichten und Heilen von Wunden

Die Erfindung betrifft ein Material zum Abdichten und Heilen von Wunden, bestehend aus einem Kollagenträger, einer Fibrinogenkomponente und einer Thrombinkomponente, sowie ein Verfahren zur Herstellung des Materials.

5 Es ist bekannt, Kollagen, welches ein wesentliches Protein des Bindegewebes darstellt, zur Wundbehandlung zu verwenden. Kollagen kann z.B. aus Tierhäuten und Sehnen mittels physikalischer und chemischer Methoden abgetrennt und modifiziert werden und als Kollagenblatt, -vlies oder -schaum auf eine Wunde appliziert werden (DE-AS 16 17 780).

10 Es ist weiters bekannt, eine lokale Blutstillung und Gewebeklebung mittels Blutgerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII zu erreichen.

15 Auch die Kombination von Fibrinogen und Kollagen zur Blutstillung in der Herzchirurgie ist bereits in Wien.med.Wschr.7, 86 bis 89 (1976), beschrieben. Allerdings ist die Anwendung zeit- und materialaufwendig: Gefriergetrocknetes Human-Fibrinogen wird auf 37°C erwärmt, auf ein Kollagenvlies aufgebracht und dort durch den Zusatz einer wäßrigen Lösung von Thrombin und
20 einer wäßrigen Lösung von Faktor XIII zur Gerinnung gebracht, worauf das Kollagen mit der mit dem so gebildeten Fibrin beschichteten Seite auf die blutende Stelle aufgepreßt wird. Es ist jedoch schwierig, den richtigen

Zeitpunkt zur Übertragung auf die Wunde zu treffen. Überträgt man den Ansatz zu früh, so verfließen die Gerinnungsfaktoren in Bereiche, in denen sie nicht erwünscht sind, wie z.B. in Blutgefäße, überträgt man den Ansatz zu spät, so findet keine ausreichende Verklebung mehr statt. Um bei einer Operation auf unerwartet auftretende Blutungen reagieren zu können, muß
5 immer eine ausreichend große Menge an von fibrinetränktem Kollagen vorbereitet sein, das dann oft nicht verwendet wird und verworfen werden muß.

10 Auch das in DE-OS 29 14 822 beschriebene Material zum Heilen von Wunden, welches Blutkoagulationsfaktor XIII und Thrombin an sich fixiert aufweist, kann dieses Problem nicht lösen, da das zur Blutgerinnung ebenfalls notwendige Fibrinogen nicht in dem Material enthalten ist, sodaß das Material z.B. für eine Verbrauchskoagulopathie nicht geeignet ist.

15 Überraschenderweise konnte nun ein Material gefunden werden, das sämtliche für die Blutgerinnung nötigen Bestandteile nebeneinander enthält, die aber erst im Gebrauchsfall miteinander reagieren, sodaß dieses Material über längere Zeit in gebrauchsfertigem Zustand lagerfähig ist. Das ist dann möglich, wenn
20 die für die Blutgerinnung nötigen Faktoren auf einem Kollagenträger in Gegenwart eines zumindest vorwiegend aus einem organischen Lösungsmittel bestehenden Mediums aufgebracht werden, wobei dann die Bestandteile überraschenderweise gut auf dem Kollagenträger haften bleiben, obwohl die Fibrinbildung noch nicht oder zumindest nicht in nennenswertem Umfang
25 eingesetzt hat.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Material zum Abdichten und Heilen von Wunden, enthaltend Kollagen und die Blutgerinnung bewirkende Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem Kollagenträger als Basis besteht, der einseitig oder allseitig mit einer Mischung einer
30 Fibrinogenkomponente, enthaltend Fibrinogen, den Faktor XIII enthaltendes Fibrinogen oder Mischungen derselben, mit einer Thrombinkomponente, enthaltend Thrombin, in Gegenwart von Körperflüssigkeit thrombinfreisetzende Substanzen oder Mischungen derselben, die außerdem die üblichen Zusätze, wie
35 Calciumionen, Proteaseinhibitoren, Heparinantagonisten, die Einsproßung und

das Wachstum von Fibroblasten fördernde Substanzen, wie Fibronectin, sowie infektionshemmende Arzneimittel enthalten kann, beschichtet ist.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Materials können verschiedene Typen von Kollagen verwendet werden, wie natives Kollagen oder chemisch modifiziertes Kollagen, wie z.B. quervernetztes Kollagen, verestertes Kollagen oder Kollagen mit modifizierten Aminogruppen.

Der Kollagenträger kann in Form von Schaum, Vlies oder in Form eines Filmes verwendet werden, wobei der Kollagenschaum besonders bevorzugt ist.

Als Fibrinogenkomponente kann eingesetzt werden: Tierisches oder menschliches Fibrinogen, zweckmäßig in einer Menge von $0,05$ bis 20 mg/cm^2 , wobei der Bereich von $0,5$ bis 5 mg/cm^2 besonders bevorzugt ist. Das Fibrinogen kann hoch gereinigt sein, geringe Mengen an Gerinnungsfaktor XIII enthalten oder auch Gerinnungsfaktor XIII angereichert enthalten. Üblicherweise wird man Fibrinogen mit einem Gehalt von $0,5$ bis 20 U/cm^2 , vorzugsweise mit einem Gehalt von 1 bis 10 U/cm^2 an Gerinnungsfaktor XIII verwenden. Der Gerinnungsfaktor XIII kann auch gesondert zugesetzt werden. Das Fibrinogen kann in kristalliner oder amorpher Form oder als Lyophilisat eingesetzt werden.

Die Thrombinkomponente kann tierischen oder menschlichen Ursprungs sein und zweckmäßig in einer Menge von $1 \mu\text{g}$ bis 5 mg/cm^2 eingesetzt werden, wobei der Bereich von $50 \mu\text{g}$ bis 1 mg/cm^2 bevorzugt ist. Es ist auch möglich, eine Kombination von Faktoren, die Thrombin freisetzen, zu verwenden. Solche Faktoren sind beispielsweise Prothrombin und Gerinnungsfaktor Xa.

Neben den Gerinnungsfaktoren können die üblichen, den Blutgerinnungsvorgang und die Wundheilung beeinflussenden Substanzen auf den Kollagenträger aufgebracht werden. Besonders vorteilhaft ist es, Proteaseinhibitoren, wie z.B. Aprotinin (1 bis 1000 U/cm^2) sowie Heparin-Antagonisten, wie z.B. Protaminchlorid ($0,01$ bis 5 mg/cm^2) oder Faktoren, die die Einsprossung und das Wachstums von Fibroblasten fördern und damit die Wundheilung beschleunigen, wie z.B. Fibronectin, auf das Kollagen aufgebracht werden. Ebenso können Calciumionen, etwa über Calciumchlorid, in einer Menge von 2 nMol bis $2 \mu\text{Mol/cm}^2$ mit verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Mittel kann auch infektionshemmende Arzneimittel, wie Bakterizide, enthalten.

5 Zur Kennzeichnung der beschichteten Seite des erfindungsgemäßen Mittels ist es auch möglich, den aufzubringenden Substanzen einen geeigneten Farbstoff, wie z.B. Hämin, beizumischen.

10 Das wesentliche Ziel der Erfindung ist das Nebeneinander-Vorhandensein von Fibrinogenpartikeln und Thrombin- bzw. thrombinfreisetzenden Partikeln auf einen Kollagenträger, ohne daß sie miteinander reagieren. Dies kann erreicht werden, indem Fibrinogen- und Thrombin- bzw. thrombinfreisetzende Partikel als Kristalle, als Lyophilisate oder in amorpher Form mit einem organischen Lösungsmittel versetzt werden, worauf durch inniges Vermischen etwa in einem hochoffenen Mixer, gegebenenfalls unter Zerkleinerung großer Kristalle, 15 eine Suspension gebildet wird. Dies kann für beide Gerinnungsfaktoren gesondert oder in einem einzigen Arbeitsgang durchgeführt werden. Auch die übrigen, die Gerinnung und Wundheilung beeinflussenden Faktoren, Ionen oder Arzneimittel können bereits in dem Lösungsmittel mit suspendiert oder gelöst werden. Hierauf wird die Suspension einseitig oder allseitig auf den Kollagenträger durch Bestreichen, Besprühen oder Eintauchen aufgetragen und das 20 Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder unter Kühlung, bei Normaldruck oder unter Anlegen eines Vakuums verdunsten gelassen. Die Fibrinogen- und Thrombinpartikel bleiben auf der Kollagenoberfläche haften.

25 Zur Suspendierung der Gerinnungsfaktoren kann eine Vielzahl organischer Lösungsmittel verwendet werden. Die Lösungsmittel, sie können geringe Mengen von Wasser enthalten, sollen ausreichend flüchtig sein und die Gerinnungsfaktoren nicht inaktivieren. Solche Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind beispielsweise niedere geradkettige oder verzweigte Alkohole von C_1 bis C_5 , 30 insbesondere n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol und Äthanol, Ketone, wie z.B. Aceton oder Methyläthylketon, aliphatische oder cycloaliphatische Äther, wie z.B. Dimethyl- oder Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ester, wie z.B. Essigsäureäthylester, Nitrile, wie Acetonitril, oder aliphatische halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Methylchlorid oder Chloroform. 35

Eine weitere Möglichkeit, das erfindungsgemäße Material herzustellen, besteht darin, den Kollagenträger mit einem der, für die Suspendierung geeigneten Lösungsmittel, das geringe Mengen an Wasser enthalten kann, zu befeuchten und die Fibrinogen- und Thrombinkomponente sowie die Hilfsstoffe gleichzeitig oder nacheinander in fester Form gleichmäßig auf die befeuchtete Kollagenschicht aufzutragen und das Lösungsmittel verdunsten zu lassen. Auch hier bleiben die Partikel fest an der Oberfläche haften.

Als eine Abänderung des Verfahrens ist es möglich, den Kollagenträger mit einer sehr geringen Menge an Wasser zu befeuchten, die gerade ausreicht, um die Fibrinogen- und Thrombinpartikel auf der Oberfläche des Kollagenträgers zu fixieren.

Die Beschichtung des Kollagenträgers kann einseitig oder allseitig erfolgen. Die einseitige Beschichtung auf der später der Wunde zugekehrten Seite ist vorteilhaft zum Verschließen von Operationswunden, da so die Verklebung nur an der zu verklebenden Wunde erfolgt, während das Verwachsen der inneren Wunde mit dem gegenüberliegenden Gewebe verhindert wird. Wird das erfindungsgemäße Material hingegen zum Verschließen und Heilen eines Hohlraumes verwendet, so kann ein entsprechend geformtes Stück Kollagenschaum in die Suspension der Gerinnungsfaktoren getaucht werden, sodaß eine allseitige Beschichtung erreicht wird.

Gegenüber der bisher bekannten Kombination von Fibrinklebung auf wäßriger Basis und Kollagen bietet das erfindungsgemäße Mittel beträchtliche Vorteile:

Da die Fibrinogenkomponente und die Thrombinkomponente mit Hilfe eines organischen Lösungsmittels, also weitgehend in Abwesenheit von Wasser auf den Kollagenträger aufgebracht wurden, lösen sie sich erst dann und bilden Fibrin, wenn seröse Flüssigkeit oder Blut hinzutritt. Die Fibrinbildung erfolgt also genau zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort. Auch in jenem Fall, in dem der Kollagenträger mit einer sehr geringen Menge an Wasser befeuchtet und anschließend mit den festen Fibrinogen- und Thrombinpartikeln versetzt wird, findet keine nennenswerte Fibrinbildung statt, da das Wasser nur als Bindemittel zwischen dem Kollagenträger und den einzelnen Partikeln der Gerinnungsfaktoren dient.

Die Handhabung des erfindungsgemäßen Materials ist sehr einfach. Es kann trocken eingesetzt werden, klebt daher nicht an Operationshandschuhen und -besteck und hat eine günstige, elastisch verformbare Konsistenz. Die Verklebung erfolgt erst auf der Wunde. Da sich das Fibrin nur im Kollagenträger bildet, können auch heterologe, also nicht vom Menschen stammende Gerinnungsfaktoren eingesetzt werden. Dies hat den besonderen Vorteil, daß die Gefahr der Übertragung von Virus-Hepatitis ausgeschlossen werden kann.

Auch die Lagerung des erfindungsgemäßen Materials ist einfach. Es wird bei Kühlschranktemperatur oder Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit etwa durch Einschweißen in eine Folie steril aufbewahrt.

Das Mittel eignet sich für alle Arten von Wundbehandlung und Wundheilung. Es dient insbesondere zum Abdichten und Verkleben von inneren und äußeren Wunden, zur Sicherung von Operationsnähten, zur Heilung flächiger Wunden oder von Wundhohlräumen. Besonders eignet es sich auch für operativ oder traumatisch bedingte, große oder kleine Knochenhöhlen, innerhalb derer die Stillung von Blutungen oft sehr problematisch ist, z.B. nach Zahnextraktionen, Operationen im Bereich der Otologie oder Frakturen.

Beispiel 1:

1000 mg Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend (vom Rind), 25 mg Thrombin (vom Rind), 5 mg $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 250 000 Einheiten Aprotinin und 10 mg Protamin (z.B. als Chlorid) werden in einem schmalen und hohen Gefäß unter Kühlung mit so viel gekühltem Äthanol versetzt, daß die Substanzen mit Flüssigkeit bedeckt sind. Dann wird 30 sec. mit Hilfe einer Ultra-Turrax-Apparatur homogenisiert. Die Suspension wird mit einer Sprühapparatur auf 500 cm^2 Kollagenschaum aufgebracht. Das Äthanol wird verdunsten gelassen. Die Partikel bleiben auf der Oberfläche des Kollagenschaumes haften.

Beispiel 2:

1000 mg Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend (vom Rind), werden in einem schmalen und hohen Gefäß mit so viel n-Propanol versetzt, daß die Substanz mit Flüssigkeit bedeckt ist. Dann wird 60 sec. mit Hilfe einer Ultra-Turrax-Apparatur homogenisiert. 50 mg Thrombin (vom Rind) werden in einem schmalen, hohen Gefäß mit so viel n-Propanol versetzt, daß die Substanz mit Flüssigkeit bedeckt ist. Dann wird 10 sec. mit Hilfe einer Ultra-Turrax-Apparatur homogenisiert.

Die beiden Suspensionen werden vereinigt und mit einer Sprühapparatur auf 500 cm^2 eines Kollagenfilms aufgebracht. Das n-Propanol wird unter Vakuum abgedampft. Die Fibrinogen- und Thrombinpartikel bleiben auf der Kollagenoberfläche haften.

Beispiel 3:

1500 mg Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend (vom Rind), 50 mg Thrombin (vom Rind) und 10 mg Protamin (als Chlorid) werden in einem schmalen und hohen Gefäß unter Kühlung mit so viel gekühltem Tetrachlorkohlenstoff versetzt, daß die Substanzen mit Flüssigkeit bedeckt sind. Dann wird 30 sec. mit Hilfe einer Ultra-Turrax-Apparatur homogenisiert. Die Suspension wird mit einer Sprühapparatur auf 500 cm^2 Kollagenvlies aufgebracht. Der Tetrachlorkohlenstoff wird verdunsten gelassen. Die Partikel von Fibrinogen, Thrombin und Protaminchlorid bleiben auf der Oberfläche des Kollagenvlieses haften.

Beispiel 4:

500 cm² Kollagenschaum werden mit Essigsäureäthylester besprüht, bis die Oberfläche gerade befeuchtet ist. Darauf wird eine Mischung der folgenden, in fester Form zermahlenen Substanzen gleichmäßig verteilt:

1000 mg Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend (vom Rind), 25 mg Thrombin (vom Rind), 5 mg CaCl₂ x 2H₂O, 250 000 Einheiten Aprotinin und 10 mg Protamin (als Chlorid). Der Essigsäureäthylester wird verdunsten gelassen. Die Partikel bleiben auf der Oberfläche des Kollagenschaumes haften.

10

Beispiel 5:

1000 mg menschliches Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend, 30 mg menschliches Thrombin + 10 mg Protamin (als Chlorid) werden in einem schmalen, hohen Gefäß unter Kühlung mit so viel n-Butanol von 0 bis 4°C versetzt, daß die Substanzen mit Flüssigkeit überdeckt sind. Dann wird 30 sec. mit Hilfe einer Ultra-Turrax-Apparatur homogenisiert. Die Suspension wird mit einer Sprühapparat auf 500 cm² Kollagenschaum aufgebracht. Das n-Butanol wird im Vakuum abgedampft. Die Partikel bleiben auf der Oberfläche des Kollagenschaumes haften.

20

Beispiel 6:

500 mg Fibrinogen, Faktor XIII enthaltend (vom Rind), 25 mg Thrombin (vom Rind), 10 mg Protamin (als Chlorid) werden in einem schmalen, hohen Gefäß unter Kühlung mit so viel Äthanol von 0 bis 4°C versetzt, daß die Substanzen mit Flüssigkeit gerade überdeckt sind. Dann wird 30 sec. homogenisiert. In diese Suspension werden kegelförmig zugeschnittene, zur Ausstopfung von Zahnextraktionswunden geeignete Kollagenschaumstücke getaucht. Das Äthanol wird verdunsten gelassen. Die Partikel bleiben auf der Kollagenoberfläche haften.

30

Beispiel 7:

500 mg Fibrinogen (vom Rind), 25 mg Thrombin (vom Rind), 1000 Einheiten

35

Faktor XIII sowie 5 mg Protamin (als Chlorid) werden unter Kühlung mit so viel Acetonitril versetzt, daß die Substanzen mit Flüssigkeit bedeckt sind. Nach Homogenisieren wird die Suspension in ein Gefäß mit einem variablen Austrittsschlitz in der Art einer Dünnschichtstreichmaschine gegeben, gleichmäßig auf 500 cm² Kollagenschaum aufgegeben und das Lösungsmittel verdunsten gelassen. Die aufgetragenen Partikel bleiben auf der Oberfläche haften.

Beispiel 8:

500 cm² Kollagenschaum werden mit Hilfe einer Sprühapparatur mit H₂O besprüht, sodaß 1 mg H₂O auf 1 cm² kommt. Das Wasser wird sofort von der Oberfläche des Kollagenschaumes aufgenommen, ohne daß die Makrostruktur des Kollagens verändert wird. Auf die nun klebrige Oberfläche werden 500 mg Fibrinogen vom Rind, 20 mg Thrombin (vom Rind), 200 000 U/cm² Aprotinin sowie 5 mg Protamin (als Chlorid) in feinen Partikeln aufgebracht. Nach kurzer Lagerung an der Luft verliert die Kollagenoberfläche die klebrige Konsistenz. Die aufgetragenen Partikel bleiben auf der Oberfläche haften.

Patentansprüche:

1. Material zum Abdichten und Heilen von Wunden, enthaltend Kollagen und die Blutgerinnung bewirkende Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß es
5 aus einem Kollagenträger als Basis besteht, der einseitig oder allseitig mit einer Mischung einer Fibrinogenkomponente, enthaltend Fibrinogen, den Faktor XIII enthaltendes Fibrinogen oder Mischungen derselben, mit einer Thrombinkomponente, enthaltend Thrombin, in Gegenwart von Körperflüssigkeit thrombinfreisetzende Substanzen oder Mischungen derselben, die
10 außerdem die üblichen Zusätze, wie Calciumionen, Proteaseinhibitoren, Heparinantagonisten, die Einsproßung und das Wachstum von Fibroblasten fördernde Substanzen, wie Fibronectin, sowie infektionshemmende Arzneimittel enthalten kann, beschichtet ist.
- 15 2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kollagenträger ein Kollagenschaum ist.
3. Material nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es Fibrinogenpartikel in einer Menge von 0,05 bis 20 mg/cm² enthält.
20
4. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es Fibrinogenpartikel in einer Menge von 0,5 bis 5 mg/cm³ enthält.
5. Material nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es
25 Thrombin oder thrombinfreisetzende Partikel in einer Menge von 1 µg bis 5 mg/cm² enthält.
6. Material nach Ansprüchen 5, dadurch gekennzeichnet, daß es Thrombin oder thrombinfreisetzende Partikel in einer Menge von 50 µg bis 1 mg/cm²
30 enthält.
7. Verfahren zur Herstellung eines Materials zum Abdichten und Heilen von Wunden nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Kollagenträger einseitig oder allseitig mit einer Mischung einer Fibrinogenkomponente, enthaltend Fibrinogen, den Faktor XIII enthaltendes Fibrino-
35

5 gen oder Mischungen derselben, mit einer Thrombinkomponente, enthaltend Thrombin, in gegenwart von Körperflüssigkeit thrombinfreisetzende Substanzen oder Mischungen derselben, die außerdem die üblichen Zusätze, wie Calciumionen, Proteaseinhibitoren, Heparinantagonisten, die Einsproßung und das Wachstum von Fibroblasten fördernde Substanzen, wie Fibronectin, sowie infektionshemmende Arzneimittel enthalten kann, beschichtet wird.

10 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Fibrinogenkomponente und die Thrombinkomponente einzeln oder gemeinsam in einem zumindest in überwiegendem Maße aus einem organischen Lösungsmittel bestehenden Medium suspendiert, nötigenfalls gemischt, auf eine oder beide Oberflächen des Kollagenträgers aufgetragen werden, worauf das Lösungsmittel verdampft wird.

15 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension aufgesprüht wird.

20 10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Fibrinogenkomponente und die Thrombinkomponente in fester Form auf einen Kollagenträger aufgebracht wird, der vorher mit dem vorwiegend aus einem organischen Lösungsmittel bestehenden Medium oder mit einer geringen Menge Wasser befeuchtet worden ist.

O.Z.700

25 17.11.1981

Gesonderte Ansprüche für Österreich:

1. Verfahren zur Herstellung eines Verbandmaterials, enthaltend Kollagen und die Blutgerinnung bewirkende Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß ein
5 Kollagenträger einseitig oder allseitig mit einer Mischung einer Fibrinogenkomponente, enthaltend Fibrinogen, den Faktor XIII enthaltendes Fibrinogen, oder Mischungen derselben, mit einer Thrombinkomponente, enthaltend Thrombin, in Gegenwart von Körperflüssigkeit thrombinfreisetzende Substanzen oder Mischungen derselben, die außerdem die üblichen Zusätze,
10 wie Calciumionen, Proteaseinhibitoren, Heparinantagonisten, die Einsproßung und das Wachstum von Fibroblasten fördernde Substanzen, wie Fibronectin, sowie infektionshemmende Arzneimittel enthalten kann, beschichtet wird.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fibrinogenkomponente und die Thrombinkomponente einzeln oder gemeinsam in einem zumindest in überwiegendem Maße aus einem organischen Lösungsmittel bestehenden Medium suspendiert, nötigenfalls gemischt, auf eine oder beide Oberflächen des Kollagenträgers aufgetragen werden, worauf das
20 Lösungsmittel verdampft wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension aufgesprüht wird.
- 25 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fibrinogenkomponente und die Thrombinkomponente in fester Form auf einen Kollagenträger aufgebracht werden, der vorher mit einem vorwiegend aus einem organischen Lösungsmittel bestehenden Medium oder mit einer geringen Menge Wasser befeuchtet worden ist.
- 30 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Kollagenträger ein Kollagenschaum eingesetzt wird.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Fibrinogenpartikel in einer Menge von $0,05$ bis 20 mg/cm^2 des zu beschichtenden Materials eingesetzt werden.
- 5 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Fibrinogenpartikel in einer Menge von $0,5$ bis 5 mg/cm^2 des zu beschichtenden Materials eingesetzt werden.
- 10 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Thrombin oder thrombinfreisetzende Partikel in einer Menge von $1 \text{ } \mu\text{g}$ bis 5 mg/cm^2 eingesetzt werden.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Thrombin oder thrombinfreisetzende Partikel in einer Menge von $50 \text{ } \mu\text{g}$ bis 1 mg/cm^2 eingesetzt werden.

O.Z.700

17.11.1981



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0059265

Nummer der Anmeldung

EP 81 11 0421

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 2)
D, Y	DE-A-2 914 822 (UNITIKA) * Insgesamt *	1-10	A 61 L 15/03 A 61 K 35/16
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 94, Nr. 2, 12. Januar 1981, Seite 246, Nr. 7649t, Columbus, Ohio, USA A. STEMBERGER et al.: "Biochemical and physiological aspects of fibrin adhesion" & FIBRINOGEN, FIBRIN FIBRINKLEBER, VERHANDLUNGSBER. DTSCH. ARBEITSGEM. BLUTGERINNUNGSFORSCH. TAG., 23rd 1979, (pub. 1980) 209-216 * Zusammenfassung *	1-10	
Y	--- GB-A- 704 517 (SCHERING) * Anspruch 1 *	1-10	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 2)
			A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-05-1982	Prüfer PELTRE CHR.
<div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</div> <div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div> <div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div>			